

Залаин в лечении вульвовагинального кандидоза и комплексном лечении вагинального дисбиоза

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – одно из наиболее распространенных в акушерско-гинекологической практике инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемое условно-патогенными грибами рода *Candida*, преимущественно *C. albicans* [11]. Однако зарегистрированы инфекции (около 15%), вызванные и другими видами, такими как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. lusitanae* [7, 9, 11]. Согласно данным исследований, эти виды *Candida* являются частью нормальной микробиоты влагалищной слизистой оболочки и присутствуют у 20-80% здорового взрослого женского населения с клиническими проявлениями у 10% пациенток в период менопаузального перехода, у 5-10% – в постменопаузе и у 30% беременных [7].



Е.Н. Носенко

Кандидоносительство предполагает отсутствие жалоб и выраженной клинической картины заболевания, а также выделение *Candida* в количестве не более 10^3 КОЕ/мл. Бессимптомная колонизация *Candida* spp. может сопровождаться появлением обильных жидких прозрачных влагалищных выделений. Микроскопически при исследовании образцов вагинального отделяемого определяется небольшое количество почкующихся форм дрожжеподобных грибов при отсутствии псевдомицелия.

В настоящее время заключение о повышенной колонизации или инфекции можно сделать при обнаружении $>1 \times 10^4$ КОЕ/мл. Диагноз ВВК подтверждается только при наличии клинических проявлений. В случае выделения $>1 \times 10^4$ КОЕ/мл и отсутствия клинических проявлений можно говорить о бессимптомной колонизации. Следует отметить, что количество выделенных грибов не коррелирует с выраженностью клинических проявлений [3]. Приблизительно у 10-20% женщин развивается осложненный ВВК, требующий специальных диагностических и терапевтических опций.

Диагноз ВВК предлагается ставить клинически при наличии внешней дизурии и вульварного зуда, боли, отека и покраснения. Признаки включают отек вульвы, трещины, извилины и обильные творожистые выделения из влагалища, дизурию и диспареунию. При физическом осмотре во влагалище и на половых губах обычно обнаруживаются эритематозные высыпания и творожистые выделения. Осмотр с помощью зеркал показывает, что шейка матки нормальная. Хотя типичные симптомы ВВК включают зуд, вагинальную болезненность, диспареунию, дизурию и аномальные выделения из влагалища, ни один из этих симптомов не специфичен для ВВК. По оценкам различных исследователей,

75% женщин переносят в жизни как минимум один эпизод ВВК, а 40-45% ≥ 2 эпизода [10].

Диагноз ВВК может быть поставлен женщине, у которой имеются признаки и симптомы вагинита, если влажный препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму влагалищного отделяемого демонстрируют вегетативные формы, гифы или псевдогифы *Candida* или культуральный метод либо другой тест (ПЦР) дает положительный результат для видов дрожжей рода *Candida*. Необходимо учитывать, что ВВК связан с нормальным рН влагалища ($<4,5$) [10].

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2015), использование краткосрочных актуальных схем (т.е. однократная доза и курс 1-3 дня) эффективно в лечении пациенток с неосложненным ВВК [10].

Неосложненный ВВК обычно не передается при половом акте, а значит, в лечении половых партнеров нет необходимости [2]. У небольшой части сексуальных партнеров мужчин наблюдаются кандидозный баланопостит и уретрит, вызывающие воспаление крайней плоти, головки полового члена и передней уретры. Таким мужчинам для облегчения симптомов необходимо лечение с помощью противогрибковых средств.

Рецидивирующий ВВК (РВВК), обычно определяемый как ≥ 4 эпизодов симптомного ВВК в течение 1 года, развивается у $<5\%$ женщин [10]. *C. glabrata* и другие виды *C. non-albicans* наблюдаются у 10-20% женщин с РВВК. Обычная противогрибковая терапия более эффективна против *C. albicans*, чем против этих видов *non-albicans*. CDC (2015) рекомендуют при РВВК использовать поддерживающую терапию. Однако у 30-50% женщин заболевание все равно рецидивирует после ее прекращения. Симптомных женщин,

которые остаются культурально-позитивными, несмотря на поддерживающую терапию, следует консультировать с привлечением смежных специалистов.

Лечение ВВК остается актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов, распространением рецидивов и со случаями непереносимости некоторых препаратов [4].

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, терапия кандидоза не всегда успешна и может сопровождаться разнообразными побочными реакциями [4]. Кроме того, в настоящее время распространяется исходная и приобретенная устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам, причем зачастую к нескольким антимикотикам одновременно, – так называемая перекрестная резистентность [4].

Одним из эффективных антимикотических препаратов для местного лечения ВВК является препарат сертаконазола – Залаин («Эгис», Венгрия). Это не просто очередной азол. Противогрибковые свойства сертаконазола определяются его уникальной химической структурой: 3,7-двухзамещенный бензотиафен, один из радикалов которого содержит хорошо известную азоловую группу.

Создание молекулы сертаконазола получило высокую оценку фармацевтической общественности. В 1993 г. за создание препарата Залаин исследователям Ferrer Group Research Centre (Испания) была присуждена премия Галена в области изучения и разработки лекарственных средств. В 1995 г. сертаконазол был включен в Европейскую фармакопею. В 2004 г. препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения ВВК.

Двойная молекула сертаконазола оказывает фунгистатическое

и фунгицидное действие, а также ингибирует диморфную трансформацию *C. albicans* [2].

Фунгистатическое действие сертаконазола и многих других противогрибковых средств основывается на наличии в сложной структуре клеточной мембраны грибов ригидной дисковидной молекулы эргостерола – наиболее важного стерола в мембранах грибов и дрожжей. Это соединение регулирует внутреннюю «подвижность», или «текучесть», мембраны. Любой дефицит эргостерола приводит к нарушениям устойчивости и плотности мембраны. Подавление биосинтеза эргостерола, обусловленное наличием азоловой группы, проявляется при использовании сертаконазола даже в очень низких концентрациях.

Фунгицидный эффект сертаконазола связан с прямым повреждающим действием на плазматическую мембрану гриба. Залаин благодаря высокой липофильности и сходству бензотиафена с триптофаном легко встраивается в мембрану гриба, вызывая образование воронок, каналов и пор. Это приводит к массивной утечке электролитов, АТФ и других жизненно важных веществ из грибковых клеток. Разрушение плазматической мембраны вызывает деструкцию скелетона клетки и гибель ее содержимого в результате лизиса органелл.

В процессе инвазии бластоспоры *Candida* трансформируются в псевдогифы и псевдомицелий (филаментозную форму). Диморфная трансформация «дрожжевая – гифальная форма» (yeasts-hyphae) способна облегчить *Candida* проникновение в ткани и помогает микроорганизму обходить защитные системы хозяина. Залаин ингибирует процесс перехода бластоспор *C. albicans* (дрожжевой формы) в филаментозную (мицелиальную) форму, т.е. нарушает ключевой процесс в патогенезе кандидоза [8].

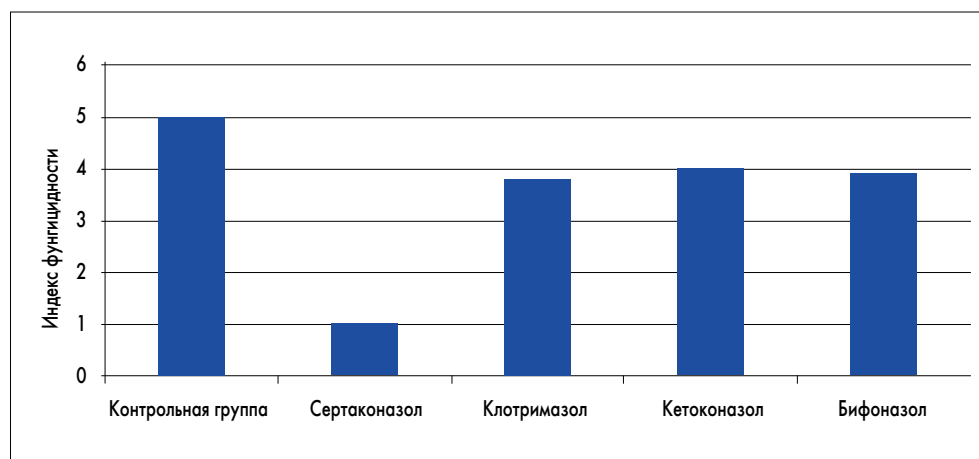


Рис. 1. Индекс фунгицидности различных противогрибковых препаратов в отношении *C. albicans* (концентрация 16 мкг/мл) [2]

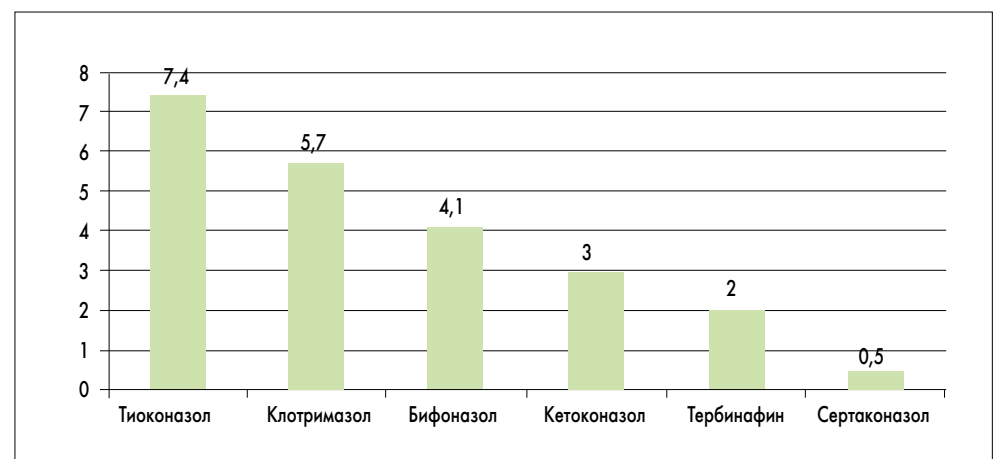


Рис. 2. Развитие побочных эффектов при применении различных противогрибковых препаратов, % [2]

Сертаконазол обладает широким спектром действия. Он активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*); дрожжей (*Candida* spp.); плесневых грибов – филаментных грибов-оппортунистов, которые проявляют патогенность при иммунокомпромиссе; некоторых бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.); при этом не подавляет жизнеспособность *Lactobacillus* spp. *in vitro* [4-6].

Чем меньше индекс фунгицидности (отношение минимальной фунгицидной концентрации к минимальной ингибирующей концентрации), тем выше фунгицидная активность противогрибкового препарата. Для сертаконазола индекс фунгицидности приближается к 1 (рис. 1).

Высокая комплаентность сертаконазола обеспечивается способностью легко проникать в глубокие слои эпидермиса и длительно сохраняться там, что способствует сокращению продолжительности курса лечения.

Сертаконазол не оказывает системного действия. Уровень системной абсорбции настолько низкий, что после интравагинального применения действующее вещество не обнаруживается ни в плазме крови, ни в моче. Плазматический уровень радиоактивности сертаконазола отрицателен в любой момент времени. Исследования, проведенные на здоровых добровольцах с применением меченого активного ингредиента, показали отсутствие активного ингредиента в сыворотке крови или моче (после применения сертаконазола в течение 13 дней в возрастающих дозах в виде 2% крема). С-14 радиоактивный углерод сертаконазола не определялся в плазме крови после нанесения его на кожу [2].

Сертаконазол – одно из самых безопасных местных противогрибковых средств. Побочные эффекты при его применении развиваются гораздо реже, чем при использовании других противогрибковых препаратов (рис. 2).

В отличие от других противогрибковых препаратов, сертаконазол эффективен в отношении бактерий и резистентных штаммов грибов.

Один вагинальный суппозиторий Залаин содержит 0,3 г сертаконазола нитрата. Как правило, для достижения нужного эффекта достаточно однократного введения свечи во влагалище вечером перед сном. Если клинические проявления не исчезают, необходимо повторное применение через 7 дней. *Применение у беременных возможно по назначению врача на любом сроке гестации.*

ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита, при которых грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания, представляет собой непростую задачу для акушеров-гинекологов, поскольку требует назначения, с одной стороны, противогрибковых препаратов, а с другой – антибиотиков, что может само по себе усугубить течение кандидоза. Кроме того, для успешного лечения такого микст-заболевания необходимо восстанавливать собственную микрофлору влагалища и прежде всего лактобацилярную флору [1].

При подтверждении диагноза ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита целесообразной является элиминация грибковой инфекции: назначение антимикотического препарата нового поколения Залаин в виде вагинального суппозитория на ночь однократно (при необходимости через 7 дней введение препарата можно повторить). При лечении пациенток с вагинальным дисбиозом, которое направлено на элиминацию возбудителей и восстановление собственной микрофлоры влагалища, с 7-го дня терапии рекомендуется назначение местных антисептиков, например препаратов повидон-йода (Бетадин®) по 1 свече на ночь во влагалище в течение 14 дней. Эффективность данной схемы доказана неоднократно как международным, так и отечественным и собственным клиническим опытом [20].

Выводы

Залаин эффективен в отношении резистентных штаммов грибов; обладает широким спектром антифунгального действия при минимальных сроках лечения и отсутствии токсичности; не подавляет нормальную физиологическую флору влагалища; дает минимальный процент рецидивов; не только эффективен, но и максимально безопасен; имеет минимум местных и системных побочных эффектов; в сочетании с суппозиториями Бетадин® представляет собой эффективную схему нормализации вагинальной микрофлоры у пациенток с ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита.

Литература

1. Долгошапко О.Н. Вагинальный кандидоз на фоне бактериального вагиноза: актуальное решение старой проблемы / Долгошапко О.Н. // Здоровье женщины. – 2012. – № 3. – С. 20-21.
2. Залаин – монография для специалистов [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://medi.ru/info/1933>. – Заголовок с экрана. – 39 с.
3. Мороз А.Ф. Грибы рода *Candida* (методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам): методические рекомендации / Мороз А.Ф., Снегирева А.Е. – М.: НИИ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Ц.Ф. Гамалеи РАМН, 2009. – 56 с.
4. Хамаганова И.В. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза / И.В. Хамаганова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 60-64.
5. Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*, 2009; 69(3): 339-59.
6. Galle L.C., Gianinni M.J.S.M. Prevalencia e susceptibilidade de leveduras vaginais. *JBPML*, 2004; 40: 229-236.
7. Gondo D.C.A.F., Duarte M.T.C., Silva M.G. et al. Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2010; 18: 919-927.
8. Palacin C., Tarrago C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 71 Suppl 1: S37-46.
9. Mahmoudi R.A.D.M., Zafarghandi S., Abbasabadi B. et al. The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*, 2010; 155: 199-203.
10. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. June 5, 2015 / 64(RR3); 1-137.
11. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*, 2007; 369: 1961-1971.



Жінки різні – жіночі проблеми схожі



Залаїн

сертаконазолу нітрат

- ✱ Сильна фунгіцидна дія
- ✱ Ефективний відносно *Candida alb.* та інших дріжджових грибів

✱ 1 овуля для лікування вагінального кандидозу¹

Бетадин®

повідон-йод



- ✱ Лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу

✱ Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях²

ЗАЛАЇН овулі. Р.П. №UA/1849/02/01. Умови відпуску: за рецептом. Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС.

БЕТАДИН супозиторії. Р.П. №UA/6807/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУН-ДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн. ² Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

